

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 68

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Hélène BARDOU

née le 28 novembre 1942 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

le 22 avril 1968

ETUDE DES ANTICORPS ANTI-Rh

AU COURS DE LA GROSSESSE

CHEZ 154 FEMMES.

Président : Mr. LEPAGE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 68

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Hélène BARDOU

née le 28 novembre 1942 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

—
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

le 22 avril 1968

—
ETUDE DES ANTICORPS ANTI-Rh

AU COURS DE LA GROSSESSE

CHEZ 154 FEMMES.

—
Président : Mr. LEPAGE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41554022_0038

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVÉRT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	BAUDELLOCQUE
	SAINT-ANTOINE
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	LAPLANE (R.)
— — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

avec toute mon affection et ma
reconnaissance.

A mes Grands-parents,

A mon Fiancé,

A mes sœurs.

A Monsieur LEPAGE

Professeur de la Chaire de Physiologie
et de Pathologie Obstétricales

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre res-
pectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur BOREAU

Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine
de Paris

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et guidé dans sa rédaction.

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour son aide bienveillante et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur CREGUT

qui nous a aidé avec bienveillance à la
réalisation de ce modeste travail,

En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance.

ETUDE DES ANTICORPS ANTI Rh
AU COURS DE LA GROSSESSE
CHEZ 154 FEMMES

P L A N

INTRODUCTION.

A - Rappel de quelques notions sur les anticorps anti Rh

B - Exposé des méthodes utilisées dans notre travail pour le dosage des anticorps maternels

Codification de la gravité de la maladie hémolytique

Matériel.

C - Etude des corrélation entre les anticorps maternels et l'atteinte de l'enfant.

I - Anticorps décelés et titrés en Coombs Indirect et atteinte de l'enfant

II - Anticorps salins et anticorps décelés par le test de Coombs Indirect.

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Si la présence des anticorps anti Rh chez la femme enceinte a, pour tous les auteurs, une valeur indiscutable de telle sorte qu'on ne saurait parler d'iso-immunisation maternelle ni de M. H. N. N. en leur absence, par contre leur titre et ses variations au cours de la grossesse ont, pour prévoir l'atteinte foetale, une valeur très discutée. En pratique médicale, on constate deux attitudes diamétralement opposées : certains y attachent encore une confiance si absolue qu'ils décident un accouchement prématuré sur une ascension, quelquefois minime, du taux des anticorps, tandis que beaucoup, au contraire, lui dénie toute signification.

Il nous a paru intéressant d'étudier le taux des anticorps et leurs variations dans une série continue et récente de grossesses chez des femmes ayant une iso-immunisation anti-Rh, et d'essayer de préciser leur corrélation avec la gravité de l'atteinte foetale.

A - RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS SUR LES ANTICORPS ANTI Rh

I - La détection des anticorps

La détection des anticorps anti-Rh dans le sérum maternel est fondée sur leur propriété d'agglutiner les globules rouges Rh positif (porteurs de l'antigène correspondant).

Or, le processus d'agglutination semble se dérouler en deux temps; il y a d'abord fixation de l'anticorps sur l'antigène globulaire et cette fixation est spécifique et a lieu quel que soit l'anticorps considéré et quel que soit le milieu en suspension, tandis que l'agglutination des hématies qui succède à cette fixation, et qui la révèle, n'est pas spécifique et est en relation étroite avec le milieu.

On distingue ainsi deux sortes d'anticorps :

- les uns qui se fixent et sont agglutinants en milieu salin (sérum physiologique),
- les autres qui se fixent mais n'agglutinent pas en milieu salin, mais seulement en milieu modifié par l'adjonction soit d'un milieu macro-moléculaire (albumine, dextran, sérum humain), soit d'enzymes protéolytiques (trypsine, papaïne, broméline, ficine) ,
- les premiers sont dénommés anticorps complets ou anticorps salins ou agglutinines,
- les seconds sont dénommés anticorps incomplets.

II - Quelques propriétés des anticorps anti--Rh

On sait maintenant qu'il existe une relation directe entre le comportement sérologique des anticorps et les caractéristiques physiques de leurs molécules :

- les anticorps complets ou salins (agglutinant en milieu salin : NaCl à 9‰) sont caractérisés au point de vue immunoélectrophorétique comme des Ig^M (γ M), et par leur constante de sédimentation comme des 19 S,
- tandis que les anticorps incomplets sont du type Ig^G (γ G) et 7 S.

On pense que les anticorps de type Ig^M de gros poids moléculaire (1.000.000) ne traversent pas le placenta à l'encontre des anticorps de type Ig^G de petit poids moléculaire (150.000) qui eux le traversent peut-être du fait de leur petit poids moléculaire, mais aussi d'une structure particulière.

Notons enfin une caractéristique des anticorps anti-Rh : qu'ils soient complets ou incomplets, ils ne fixent pas le complément.

III - Le dosage des anticorps

1 - Anticorps complets

Le dosage en est simple. Dans une série de tubes contenant la même quantité de globules rouges témoins (si possible toujours de même génotype et de même individu) on fait agir le sérum à tester à des dilutions (en sérum physiologique) successives : 1/2, 1/4, 1/8 1/512.

Par la lecture macroscopique ou microscopique on voit jusqu'à quelle dilution l'agglutination se produit. Le dénominateur de la fraction qui exprime cette dilution indique le titre de l'anticorps anti-Rh.

2 - Anticorps incomplets

a - Nous avons vu qu'ils pouvaient être mis en évidence par adjonction soit d'un milieu macromoléculaire, soit d'enzymes protéolytiques.

- Le principe de dosage est le même mais en milieu macromoléculaire. La dilution ne se fait pas avec du sérum physiologique, mais avec une solution macromoléculaire (dextran, albumine, sérum humain).

- Enzymes protéolytiques : les globules rouges témoins sont au préalable traités par une enzyme protéolytique (trypsine, papaïne, ficine, broméline).

b - Mais pour doser les anticorps incomplets, la technique qui s'est révélée la plus féconde est le test de l'antiglobuline de Coombs, Mourant et Race, dit Coombs indirect. C'est un test d'hémagglutination passive; fondé sur le fait que les anticorps sont des globulines, il permet d'agglutiner par un sérum antiglobuline des globules rouges Rh positif témoins qui, mis auparavant en présence d'un sérum de sujet immunisé, ont fixé les anticorps Rh.

Cette méthode, malgré les critiques qui lui ont été faites, en particulier l'hétérogénéité du sérum antiglobuline provenant d'espèces animales différentes (lapin, chèvre, âne) et possédant des anticorps dirigés contre les différentes variétés de globulines humaines (anti γ G, anti γ M, anti complément) à des concentrations très variables d'une antiglobuline à l'autre, reste cependant la moins sujette à variation à l'intérieur d'un même laboratoire.

Les différences observées semblent tenir moins au réactif antiglobulinique utilisé qu'à la technique elle-même.

Dans les dosages d'anticorps anti-Rh maternels, c'est la fraction anti IG^G de l'antiglobuline qui entre en réaction. C'est avec ce type d'anticorps (IG^G) que l'éventail des dilutions d'antiglobuline utilisables est le plus grand (Stratton et Renton) et donne les résultats les plus reproductibles à partir d'antiglobulines différentes.

* Bien entendu, il n'est question ici que des dosages d'anticorps anti-Rh et non de l'utilisation des différentes antiglobulines pour la recherche d'anticorps d'autre spécificité, où le type et la dilution de l'antiglobuline utilisés ont une influence plus grande.

B - EXPOSE DES METHODES UTILISEES, DANS NOTRE TRAVAIL, POUR LE DOSAGE DES ANTICORPS MATERNELS, CODIFICATION DE LA GRAVITE DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE. MATERIEL.

I - Dosage des anticorps maternels

Pour les anticorps complets : nous utilisons la lecture macroscopique.

Pour les anticorps incomplets, nous n'avons pas retenu la technique en milieu albumineux qui a été abandonnée par la majorité des auteurs anglo-saxons comme étant un témoin trop peu fidèle de l'atteinte foetale; non plus que la technique avec globules rouges traités par les enzymes qui a un intérêt certain pour déceler la présence très faible d'anticorps, impossible à mettre en évidence autrement, mais dont la valeur est discutable au point de vue dosage et nous avons préféré le titrage en Coombs indirect.

Mais nous tenons à préciser la technique utilisée par R. CREGUT, au Laboratoire des Groupes Sanguins du C. D. T. S. à Baudelocque.

En effet, il est indispensable pour avoir des résultats comparables que tous les détails soient minutieusement observés.

La dilution du sérum maternel à tester est faite avec du sérum physiologique à partir de IV gouttes, les dilutions de tube en tube étant en progression géométrique. On prend soin de ne pas rincer la pipette entre chaque tube, mais de se contenter d'un simple séchage par cellulose.

Aux quatre gouttes de dilution sérique contenues dans chaque tube, on ajoute deux gouttes de globules tests Rh positif, témoins à 5 %. Il est très important d'avoir toujours la même concentration d'antigène.

Après une heure d'incubation, et trois lavages soigneux, la lecture se fait sur plaque d'opaline où on a ajouté l'antiglobuline (celle-ci n'étant éventuellement diluée qu'immédiatement avant son emploi).

Nous n'avons retenu les taux que jusqu'à 1/512 comme maximum. En effet, les distinctions nous paraissent être sans valeur au-dessus de ce chiffre.

II - Codification de la gravité de la maladie hémolytique de l'enfant :

Pour codifier le degré de l'atteinte de l'enfant, nous avons repris la classification en 4 catégories adoptée dans le service et déjà utilisée dans la thèse de C. APPERT (1).

Catégorie A : Enfants peu atteints ayant guéri sans traitement

Catégorie B : Enfants modérément atteints ayant guéri, soit avec des transfusions simples, soit avec une seule exsanguino-transfusion suivie ou non de transfusions.

Catégorie C : Enfants sérieusement atteints, ayant guéri après plusieurs exsanguino-transfusions suivies ou non de transfusions.

Catégorie D : Enfants très gravement atteints, soit morts in-utéro, soit décédés après la naissance, mais aussi les enfants nés en état d'anasarque et ayant survécu, l'état d'anasarque étant indiscutablement le témoin d'une atteinte très sévère.

III - Matériel

Nous avons étudié les dossiers de toutes les femmes ayant des anticorps anti-Rh qui ont accouché dans le Service du Professeur LACOMME à la Maternité Baudelocque entre le 10 janvier 1965, date à partir de laquelle le titrage en Coombs indirect est devenu un examen de routine, et le 31 juillet 1966.

Nous avons ainsi 154 observations : c'est évidemment un petit nombre mais c'est une série homogène, les mères et les enfants ayant été surveillés et traités par une même équipe et sans qu'il y ait de modifications dans la technique des examens ni dans les indications thérapeutiques.

Ces observations doivent être divisées en deux groupes :

le 1er groupe comprenant les femmes qui n'ont pas eu d'anticorps anti-Rh avant la grossesse en cause

le 2ème groupe comprenant les femmes chez qui les anticorps anti-Rh étaient déjà présents lors de grossesses antérieures.

1 - 1er groupe : 1ère grossesse avec immunisation

Ce groupe comprend 61 femmes

a - 50 ont été suivies à Baudelocque

- chez 45 d'entre elles nous avons plusieurs dosages
- chez 5 d'entre elles, les anticorps ne se sont révélés

qu'en fin de grossesse, les recherches antérieures ayant été négatives. Nous n'avons donc chez elles qu'un seul dosage.

b - les 11 autres n'ont été vues à Baudelocque qu'à l'accouchement

. chez 6 d'entre elles les anticorps avaient été détectés dans d'autres laboratoires avant l'accouchement

. chez les 5 autres nous ne savons pas s'ils avaient été recherchés.

2 - 2ème groupe : grossesses ultérieures

Ce groupe comprend 93 femmes

a - 77 ont été suivies régulièrement à la consultation spéciale et nous possédons plusieurs taux d'anticorps

b - 16 femmes n'ont été vues qu'en fin de grossesse à Baude-locque et nous n'avons qu'un dosage fait au moment de l'accouchement.

oOo

C - ETUDE DES CORRELATIONS ENTRE LES ANTICORPS MATERNELS ET L'ATTEINTE DE L'ENFANT

Nous chercherons d'abord à établir les corrélations entre la date d'apparition et les taux des anticorps dosés en Coombs indirect et l'état de l'enfant à la naissance, afin de savoir la valeur qu'on peut leur accorder lors de la surveillance d'une grossesse pour guider la conduite thérapeutique.

Nous rechercherons ensuite quelle peut être l'incidence de la présence d'anticorps salins.

Dans l'un et l'autre chapitres, nous exposerons nos constatations puis nous les confronterons avec celles des différents auteurs.

I - ANTICORPS DECELES, ET TITRES EN COOMBS INDIRECT ET ATTEINTE DE L'ENFANT

Tableau I - CORRELATION ENTRE LA DATE D'APPARITION DES ANTI-
CORPS ET L'ATTEINTE DE L'ENFANT

Date d'apparition des anticorps	Nombre de dossiers	Non atteints Rh-	Atteinte de l'enfant			
			A	B	C	D
≤ 15 ^e semaine	5			1	1	3
16 - 34 ^e semaine	30	1	7	9	13	
≥ 35 ^e semaine	15	1	9	5		

Tableau II - CORRELATION ENTRE LE TAUX MAXIMUM (*) ET L'AT-
TEINTE DE L'ENFANT

Première grossesse avec immunisation

Taux en C.I.	Nombre de dossiers	Enfants Rh-	Atteinte de l'enfant			
			A	B	C	D
1/1	1		1			
1/2	1	1				
1/4	2	1	1			
1/8	6		3	2	1	
1/16	8		5	2	1	
1/32	10	2	3	3	2	
1/64	11		3	4	4	
1/128	10		1	4	5	
1/256	7			2	3	2
1/512	5				3	2

* Pour ce groupe, lorsque nous n'avions qu'un seul taux (au moment de l'accouchement) nous l'avons considéré comme taux maximum, ce qui n'est pas parfaitement rigoureux car on a signalé la chute possible en fin de grossesse.

1 - PRESENCE D'ANTICORPS AU COURS DE LA GROSSESSE
ET ENFANT Rh négatif

On conçoit évidemment très bien que chez des femmes déjà immunisées, lors des accouchements précédents, on trouve au cours d'une nouvelle grossesse des anticorps alors que le père étant hétérozygote

l'enfant est Rh négatif. Ainsi, sur nos 93 cas du 2e groupe, nous avons 24 enfants Rh négatif (tableau III); mais il peut sembler curieux que les anticorps apparaissent pour la première fois au cours d'une grossesse alors que l'enfant est Rh négatif. Nous avons pourtant fait cette constatation 4 fois dans le premier groupe (4/61) (Tableau II).

Dans ces cas la date d'apparition des anticorps nous a paru intéressante à rechercher, mais nous ne pouvons prendre en considération pour cette étude que les 50 femmes du premier groupe suivies à Baudelocque car pour 5 autres nous ne savons pas si des examens ont été faits avant l'accouchement ni pour 6 autres à quelle date ils ont été faits (Tableau I). Sur ces 50 femmes, 2 seulement ont eu des enfants Rh négatif et dans ces 2 cas l'apparition des agglutinines a été tardive : 24ème et 36ème semaines après le 1er jour des dernières règles.

Le taux des anticorps dans ces 2 cas d'enfants Rh négatif sur 61 a été $1/2$ et $1/4$.

Dans le cas où le Coombs indirect est de $1/2$, la mère a été curettée une fois, puis a eu 3 enfants non atteints.

Dans le cas où il est de $1/4$ il n'y a eu auparavant que 2 enfants non atteints.

Dans le tableau II nous trouvons 2 autres cas où les enfants sont Rh- et où le taux est à $1/32$. Mais ce chiffre a été trouvé dès le premier examen et l'histoire clinique laisse penser que les anticorps étaient apparus avant la grossesse surveillée.

En effet :

Dans un cas (Coombs indirect = $1/32$) la mère a eu 2 enfants non atteints, puis a fait 2 fausses couches, dont la deuxième a été provoquée.

Dans l'autre cas, la femme, qui a aussi un Coombs indirect à $1/32$ en fin de grossesse (et c'était la première grossesse) a eu ses antécédents 2 transfusions de groupe non précisé.

2 - PRESENCE D'ANTICORPS AU COURS DE LA GROSSESSE ET ENFANT Rh POSITIF

a - Là encore il est intéressant de chercher les corrélations entre la date d'apparition des anticorps et le degré de l'atteinte fœtale (tableau I) , ceci évidemment pour le premier groupe seulement. Nous ne pouvons prendre en considération ici que 48 femmes (2 d'entre elles sur 150 ayant eu un enfant Rh négatif).

Nous constatons que :

- en cas d'apparition précoce $\leq$ 15ème semaine, sur 5 cas il s'agit :
 - . 3 fois d'enfants morts in utéro (à 6 mois, 7 mois 2/3 et 8 mois)
 - . 1 fois d'un enfant sérieusement atteint
 - . 1 fois seulement d'un enfant modérément atteint.
- en cas d'apparition tardive $>$ 35ème semaine, sur 14 cas il s'agit :
 - . 5 fois d'enfants modérément atteints
 - . 9 fois d'enfants peu atteints.
- Lorsque l'apparition s'est faite entre la 15ème et la 35ème semaine,
nous avons :
 - . 13 enfants sérieusement atteints
 - . 9 enfants modérément atteints
 - . 7 enfants peu atteints.

b - corrélation entre le taux maximum des anticorps et le degré de l'atteinte de l'enfant

1er groupe : femmes enceintes chez qui l'immunisation se manifeste pour la première fois (61 cas) (Tableau II)

Nous ne reviendrons pas sur le cas des 4 enfants Rh négatif et nous envisagerons les 57 cas où les enfants sont Rh positif.

- Pour des taux faibles $\leq 1/32$ (24 cas) il n'y a pas d'enfant très gravement atteint, bien que l'on n'ait jamais provoqué l'accouchement prématurément.

- Pour des taux élevés $\geq 1/256$ (12 cas) les atteintes sont presque toujours sévères :

. 2 enfants seulement sont modérément atteints : l'un est né à 8 mois $1/4$ (accouchement provoqué), l'autre est né à terme;

. sur les 10 autres :

4 sont morts in utéro

et 6 ont eu besoin de plusieurs exsanguino-transfusions, bien que l'on ait essayé de pallier la gravité de leur atteinte par un déclenchement de l'accouchement entre 8 mois et 8 mois $1/2$.

- Dans les 21 autres cas où les taux sont intermédiaires ($1/64$ et $1/128$), nous n'avons pas d'enfants très gravement atteints, mais nous n'osons pas les considérer comme non graves; en effet, 9 fois sur 21 on a provoqué l'accouchement prématurément entre 8 mois et 8 mois $1/2$ et on a peut être évité ainsi une mort in utéro ou une atteinte très sévère.

2ème groupe : femmes enceintes chez qui l'immunisation remonte à des grossesses précédentes (93 cas) (Tableau III).

Nous avons déjà signalé que nous avons une grande proportion d'enfants Rh négatif : $24/93$ (26%) avec pour beaucoup des taux élevés d'anticorps (six fois même le taux est à $1/512$).

Nous nous attacherons surtout aux enfants Rh positif ($69/93$).

Certes, tous les enfants Rh positif sont atteints et peu le sont de façon bénigne ($5\text{ cas}/69$).

Tableau III - CORRELATION ENTRE LE TAUX MAXIMUM ET L'ATTEINTE DE L'ENFANT

Grossesse ultérieure avec immunisation

Taux en C.I.	Nombre de dossiers	Enfants Rh-	Enfants Rh positif Atteinte de l'enfant			
			A bénigne	B modérée	C sérieuse	D très grave
1/1						
1/2	2	1			1*	
1/4	3	2	1			
1/8	4	3	1			
1/16	3	1	1		1	
1/32	11	3		3	4	1
1/64	18	3		3	12	
1/128	15	3	1	2	8	1
1/256	20	2	1	4	8	5
1/512	17	6			7	4
taux moyen			82	130	184	317

*il s'agit d'un anti τ

Mais on est frappé par le fait qu'il n'y a qu'une relation statistique entre les taux d'anticorps et le degré de la maladie hémolytique du nouveau-né, ainsi que le montre la moyenne des Coombs indirects.

Pour des taux égaux ou inférieurs à 1/64 on constate qu'il y a beaucoup d'enfants sérieusement atteints (19/41); il y a même pour un taux de 1/32 un enfant né à 7 mois, en état d'anasarque, décédé 2 h après la naissance (malgré la réanimation), tandis que pour des taux élevés, 1/256, certains enfants sont peu ou modérément atteints. Aussi est-il difficile de tirer parti de ces taux pour établir un pronostic au cours de la grossesse.

3 - CORRELATION ENTRE L'EVOLUTION DES ANTICORPS MATERNELS ET LA GRAVITE DE L'ATTEINTE DE L'ENFANT

TABLEAU IV - CORRELATION ENTRE LES VARIATIONS DES ANTICORPS AU COURS DE LA GROSSESSE SURVEILLEE ET L'ATTEINTE DE L'ENFANT

Enfants 1ers atteints	Nombre de dossiers	Enfants Rh-	Atteinte de l'enfant			
			A	B	C	D
Courbes ascendantes	23		7	5	9	2
Courbes en plateau	21	1	2	10	7	1
Courbes descendantes	1		1			
Enfants nième atteints						
Courbes ascendantes	18	5	1	3	8	1
Courbes en plateau	54	13	2	9	24	6
Courbes descendantes	5	1			3	1

Pour juger des variations des anticorps maternels et de la gravité de l'atteinte de l'enfant, nous avons classé l'évolution des anticorps en :

- courbes ascendantes
- courbes descendantes
- courbes en plateau

Nous avons admis qu'on ne pouvait parler d'ascension ou de diminution du titre que si la modification était au moins égale à deux dilutions,

1er groupe :

- Dans les 23 cas de courbe ascendante, il n'y a pas d'enfant Rh négatif; les 23 enfants Rh positif sont tous atteints de maladie hémolytique mais de gravité variable (7 A, 5 B, 9 C, 2 D).

Importance de l'ascension

Nous avons recherché si, dans ces cas, l'importance de l'ascension avait une influence. Le tableau IV bis montre qu'on ne peut pas tirer de conclusions.

TABLEAU IV bis - CORRELATION ENTRE L'IMPORTANCE DE L'ASCENSION DES ANTICORPS ET L'ATTEINTE DE L'ENFANT DANS LE CAS DES ENFANTS 1er ATTEINTS

Importance de l'ascension des anticorps	Enfants Rh-	Atteinte de l'enfant			
		A	B	C	D
Augmentation de 2 tubes		2		2	
Augmentation de 3 tubes		1	1	4	1
Augmentation de 4 tubes		3		1	
Augmentation de 5 tubes		1	3	2	
Augmentation de 6 tubes			1		
Augmentation de 9 tubes					1

- Dans les 21 cas de courbe en plateau : 1 enfant est négatif (taux à 1/32), les 20 Rh positif sont tous atteints de maladie hémolytique, mais là aussi la gravité est variable (2 A, 10 B, 7 C, 1 D),
- Quant aux courbes descendantes, nous ne pouvons faire de constatations valables puisque nous n'en avons qu'un cas.

2ème groupe

Dans le cadre du 2ème groupe, femmes chez qui l'immunisation s'était manifestée lors de grossesses antérieures, nous constatons :

- dans les 18 cas de courbe ascendante, il y a 5 enfants Rh négatif, et les 13 enfants Rh positif sont atteints à des degrés variables (1 A, 3 B, 8 C, 1 D),
- dans les 54 cas de courbe en plateau, il y a 13 enfants Rh négatif et les 41 enfants Rh positif sont atteints à des degrés variés (2 A, 9 B, 24 C, 6 D),
- nous possédons là aussi peu de courbes descendantes (5)
 - . Dans un cas l'enfant est Rh négatif
 - . sur les 4 Rh positif : dans 3 cas les enfants sont sévèrement atteints dans le quatrième il s'agit d'un enfant très gravement atteint.

4 - RESUME DE NOS CONSTATATIONS

En étudiant les chiffres que nous venons de rapporter, nous ne pensions pas retrouver un parallélisme rigoureux entre le taux des anticorps et le degré d'atteinte de l'enfant, mais il nous paraissait important de savoir s'il existait une espèce de "seuil critique" au-dessous duquel on ne constatait pas de mort de l'enfant avant terme ou à terme.

En effet, du point de vue pratique, ce qui est important dans la surveillance d'une grossesse chez une femme immunisée, c'est de savoir si on doit envisager un accouchement prématuré ou non,

Or ceci nous a paru possible à condition d'envisager différemment les grossesses où les anticorps se révèlent pour la première fois et celles où l'immunisation anti-Rh s'est déjà manifestée lors de grossesse antérieures.

a - Dans le second cas, en effet, il ne se dégage pas de corrélations nettes.

- si le père est hétérozygote, il est impossible de tirer du taux des anticorps un indice sur le groupe de l'enfant; seule une ascension importante est en faveur du groupe Rh positif de cet enfant

- en cas d'enfant Rh positif, il est impossible de prévoir quel est le degré d'atteinte de l'enfant :

on voit ainsi des enfants atteints de façon bénigne avec des taux élevés d'anticorps, et des enfants gravement atteints pour des taux peu élevés.

Mieux vaut alors se fier à l'étude des antécédents et surtout ne pas hésiter à recourir à l'amniocentèse pour juger de l'état de l'enfant et décider la conduite thérapeutique.

b - Dans le premier cas, au contraire, certaines corrélations se dégagent assez nettement :

Certes il peut paraître troublant de voir apparaître pour la première fois des anticorps au cours d'une grossesse alors que l'enfant est Rh négatif, mais les taux restant bas ($\leq 1/2$ dans nos 2 cas), cela n'a pas de conséquences sérieuses.

Par contre, il semble bien que, à la première grossesse avec anticorps, on puisse éliminer la perspective d'une atteinte très grave de l'enfant :

- si l'apparition des anticorps est tardive, au cours ou après la 35ème semaine de gestation (comptée à partir du 1er jour des dernières règles)

- Si le taux des anticorps ne dépasse pas la dilution de 1/32 en Coombs indirect (celui-ci étant effectué selon la technique préconisée par R. CREGUT).

Bien entendu notre étude ne montre pas que l'enfant est toujours en danger si le taux est à 1/64 ou au-dessus; et de tels chiffres n'autorisent pas à décider d'emblée un accouchement prématuré, mais ils suggèrent de recourir à la ponction amniotique pour pousser plus loin le pronostic de la maladie de l'enfant in utéro.

Il n'est pas sans intérêt de pouvoir dispenser d'une amniocentèse toutes les femmes qui, à leur première grossesse avec anticorps, ont un taux qui ne dépasse pas 1/32. Elles sont nombreuses dans cette catégorie (28/61) et l'amniocentèse n'est pas sans danger.

5 - DISCUSSION DE CES CONSTATATIONS

La comparaison de nos résultats avec ceux rapportés au cours de ces dernières années n'est pas toujours facile, car certains auteurs ne font pas de distinction entre premières grossesses avec immunisation et grossesses ultérieures, ou bien ils évoquent seulement cette distinction au cours de leurs constatations, celle-ci n'apparaît pas nettement dans leurs conclusions. Cependant; d'autres auteurs scindent très nettement les deux groupes, s'étant heurtés aux mêmes difficultés que nous.

a - Anticorps anti-Rh au cours de la grossesse et enfants Rh négatif

Bien entendu, tous les auteurs notent que, chez les femmes ayant eu précédemment des enfants atteints de M.H.N.N., la présence d'anticorps est habituelle lorsque l'enfant ultérieur est Rh négatif (WALKER, 20, CRAWFORD 4).

Mais lorsqu'il s'agit de première grossesse avec anticorps, certains ne semblent pas avoir constaté que l'enfant pouvait être Rh négatif, c'est ainsi que JOUVENCEAUX (9), MAYER et LEWI (10) disent que l'apparition des anticorps après le premier trimestre de la gestation permettrait d'affirmer que l'enfant à naître est Rh positif. Au contraire, ROBERTSON (17) sur une série de 212 premières grossesses avec immunisation, a constaté 7 enfants Rh négatif, soit 3 %.

Nous avons vu que, dans notre série de 50 cas, 2 enfants étaient Rh négatif, soit 4 %, et que chez les 2 femmes que nous avons suivies tout au cours de leur grossesse l'apparition avait été tardive. Les taux constatés sont restés très bas et n'ont entraîné ni discussion d'accouchement prématuré ni décision d'amniocentèse.

Nous nous attacherons surtout à l'opinion des auteurs comme TOVEY (8) et ROBERTSON (17) qui renoncent à tirer parti d'une étude globale et séparent, comme nous, leurs cas en deux groupes :

- 1 - première grossesse avec anticorps
- 2 - grossesses ultérieures.

Dans le premier groupe ils trouvent des corrélations assez nettes et donnent des taux au-dessous desquels on ne voit pas de mort in utero ou de mort néo-natale.

Dans le deuxième groupe, ils se heurtent aux mêmes difficultés que nous et certains étudient le taux d'anticorps en fonction des antécédents (gravité de l'atteinte des enfants antérieurs) pour tirer des conclusions. Nous sommes nous-mêmes convaincus de la valeur des antécédents pour prévoir le degré d'atteinte de l'enfant Rh + ultérieur et pensons qu'il est là bien plus important que le taux d'anticorps (2).

Dans l'ensemble, tous constatent qu'il y a des atteintes mortelles dans le cas de grossesses ultérieures pour des taux beaucoup plus bas que dans les grossesses premières atteintes.

C'est ainsi que :

- en cas de première grossesse avec anticorps, LEWI et MAYER (10) estiment qu'une mort in utero est peu probable si le taux est $< 1/32$, tandis qu'à une grossesse ultérieure elle peut se voir à partir de $1/8$.
- TOVEY (18), dans une série de 352 grossesses avec anticorps pour la première fois, note 12 morts in utero; aucune n'est survenue pour un taux $< 1/20$; au contraire, lorsque l'immunisation s'est manifestée antérieurement, il pense qu'il faut redouter la mort in utero dès un taux de $1/10$ (19).

- ROBERTSON (17) note aussi qu'il n'y a pas de mort in utéro dans la série des premières grossesses atteintes lorsque le Coombs est $< 1/20$; tandis qu'il y a 2 morts sur 32 cas pour des taux de $1/10$ lorsqu'il s'agit de grossesses ultérieures.

Certains auteurs ne donnent de seuil critique, comme nous l'avons fait nous-même, que pour les premières grossesses avec anticorps. Ainsi :

- FREDA (5), pour une première atteinte, n'a pas de mort in utéro ni néo-natale si le taux est $\leq 1/16$.

- QUEENAN (14) au N.Y. Cornell Hospital Center, durant les 5 dernières années (200 cas) n'a pas eu de mort in utéro, ni de mort néo-natale lorsque le titre était $\leq 1/16$ et n'eu qu'une seule mort pour un taux de $1/32$.

- JACOBS (8) dans une série de 103 grossesses avec anticorps pour la première fois, n'a ni mort in utero, ni mort néo-natale chez les 73 femmes qui ont eu un taux $\leq 1/64$, tandis qu'il n'a que 22 enfants survivants chez les 30 femmes dont le taux était $> 1/64$.

Il est donc évident que, dans l'ensemble, on attache de la valeur au taux des anticorps puisque chaque auteur établit un taux critique, au-dessous duquel il pense qu'on peut écarter le danger de mort anté ou néo-natale et que ce chiffre limite est plus nettement établi pour les premières grossesses avec immunisation que pour les grossesses ultérieures (tous les auteurs s'accordent à le fixer plus bas pour les grossesses ultérieures).

Mais ce chiffre est variable selon les auteurs, et c'est ce qui entraîne le scepticisme vis-à-vis des dosages d'anticorps.

Nous rapporterons la phrase un peu désabusée de QUEENAN :
 "C'est un sentiment général que les titres d'anticorps sont sans valeur, et comme cette attitude prévaut il y a peu d'enthousiasme pour une meilleure standardisation des procédés de laboratoire"

Pourtant, chaque auteur pense aussi "que si un laboratoire suit une technique méticuleuse, on peut tenir compte de ses titres d'anticorps et qu'ils sont d'un grand secours".

Nous avons vu nous-même l'intérêt d'une technique rigoureuse pratiquée régulièrement, aussi ne pouvons-nous que souhaiter qu'au moins en France on généralise cette technique puisque les résultats semblent constants, quelle que soit l'antiglobuline utilisée.

oOo

II - ANTICORPS SALINS ET ANTICORPS DECELES PAR LE TEST DE COMBS INDIRECT

C'est une opinion couramment exprimée actuellement que les anticorps détectés en solution saline ou Ig^M ne causent pas l'érythroblastose foetale. Nous avons vu en effet qu'ils ne traversaient pas le placenta.

C'est en partant de cette notion que nous avons entrepris une étude comparative entre les taux d'anticorps en Coombs indirect et les taux d'anticorps en solution saline. Notre hypothèse de travail étant que pour des taux égaux en Coombs indirect l'enfant devrait être d'autant moins atteint que le taux en solution saline était plus élevé.

Nous avons donc séparé les observations où les anticorps n'ont été détectés qu'en Coombs indirect de celles où les anticorps ont été détectés à la fois en Coombs indirect et en sérum physiologique. Là encore nous avons constitué 2 groupes selon qu'il s'agissait de premières grossesses avec immunisation ou de grossesses ultérieures.

Une première constatation s'est imposée d'emblée : il y a un plus fort pourcentage de cas avec présence d'anticorps salins dans les premières grossesses avec immunisation (26 cas sur 61, soit 42 %) que lors de grossesses ultérieures (22 cas sur 93, soit 23 %).

Cela n'est pas pour nous surprendre puisque les Ig^M (anticorps salins) sont considérés comme des anticorps immuns qui apparaissent en premier.

1 - ATTEINTE DE L'ENFANT ET PRESENCE D'ANTICORPS SALINS

Nous avons ensuite classé les enfants en fonction de leur atteinte selon que les anticorps salins existaient ou non (Tableau V). Or, surtout en ce qui concerne les premiers atteints, les anticorps salins sont présents dans bon nombre d'atteintes sévères, ce qui était contraire à notre hypothèse de départ.

- Tableau V - PRESENCE D'ANTICORPS SALINS ET ATTEINTE DE L'ENFANT

Enfants	Total	Rh-	A	B	C	D
- 1er atteints						
A. C. en C. I. seulement	35	4	12	10	8	1
A. C. en SS + CI	26		5	7	11	3
Nième atteints						
A. C. en CI seulement	71	22	4	10	26	9
A. C. en SS + CI	22	2	1	2	15	2

2 - NOUS N'AVONS TROUVE DANS LA LITTERATURE QU'UN SEUL TRAVAIL portant sur l'atteinte de l'enfant en fonction de l'existence ou non d'anticorps salins chez la mère (12). Nous avons donc décidé de conduire notre étude de la même manière que MURRAY et nous avons reclassé nos dossiers selon ses normes afin de pouvoir comparer nos résultats avec les siens (Tableaux VI et VII).

a) - Une première méthode pour étudier l'atteinte de l'enfant en relation avec la présence d'anticorps salins consiste à rechercher quelle est la proportion d'enfants nés vivants et d'enfants morts in utero quand ces anticorps existent.

- Tableau VI - PROPORTIONS DE SERUMS CONTENANT DES ANTICORPS EN
SERUM PHYSIOLOGIQUE EN FONCTION DE L'ATTEINTE DE
L'ENFANT : NE VIVANT OU MORT-NE.

	A. C. en CI seulement	AC en CI et en SS	Total	% avec A. C. en SS
- <u>enfants 1er atteints</u>				
né vivant	34	23	57	40 %
mort né	1	3	4	75 %
- <u>enfants Nième at- teints.</u>				
né vivant	69	21	90	23,30 %
mort-né	2	1	3	33,33 %

Pour les premières grossesses avec iso-immunisation :

Les anticorps salins existent dans 23 cas sur 57 (40 %) lorsque les enfants sont nés vivants et dans 3 cas sur 4 lorsqu'ils sont mort-nés.

Ces chiffres sont trop faibles pour qu'on en tire des conclusions statistiques, cependant il faut noter que dans le cas où il n'y a pas d'anticorps salins, .. alors que l'enfant est mort-né, celui-ci est mort d'un accident de ponction amniotique, il est donc troublant de noter que dans les 3 cas sur 3 où la mort in utero est survenue avant terme, du fait de la gravité de l'immunisation, il y avait des anticorps salins.....

Pour les grossesses ultérieures :

On note la présence d'anticorps salins dans 21 cas sur 90 (23 %) lorsque les enfants sont nés vivants.

Et dans 1 cas sur 3 lorsque la grossesse s'est terminée par une mort in utero,

b) - Une 2eme méthode consiste à chercher quelle est la proportion d'enfants nés vivants dont l'atteinte a nécessité un traitement à la naissance.

D'une part quand il n'existe que des anticorps incomplets, d'autre part quand il existe aussi des anticorps salins (tableau VII).

- Tableau VII - PROPORTION D'ENFANTS TRAITES EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'ANTICORPS SALINS.

	Traités	Non traités	Total	% des enfants traités
- <u>enfants 1er atteints</u>				
AC en CI seulement	18	16	34	52,9 %
AC en CI et SS	18	5	23	78,2 %
- <u>enfants Nième atteints</u>				
AC en CI seulement	43	26	69	62,31 %
AC en CI et SS	18	3	21	85,71 %

Dans le groupe des 1er atteints, 18/34 (= 53 %) des enfants ont dû être traités alors qu'on n'a décelé que des anticorps incomplets chez la mère. Le pourcentage est plus fort (18/23 = 78 %) quand on a décelé les 2 types d'anticorps.

Dans le groupe des Nième atteints (43/69 (=62 %) des enfants ont été traités quand seul le Coombs indirect a été positif. Quand la réaction en sérum physiologique est également positive, ce pourcentage s'élève encore (18/21 soit 85 %.)

Ainsi en employant les mêmes classifications que MURRAY, nous retrouvons aussi que, contrairement à notre hypothèse de travail, la présence d'anticorps salins serait un facteur de fâcheux pronostic.

Si nous rapprochons nos résultats de ceux trouvés par MURRAY
(Tableaux VIII et IX), nous constatons un certain parallélisme. Il a également, lorsqu'il y a des anticorps salins, plus de morts nés et, dans le lot des enfants nés vivants, un plus grand nombre dont l'atteinte exige un traitement.

- Tableau VIII - POURCENTAGE DES ENFANTS NES VIVANTS ET MORT NES
EN FONCTION DE LA PRESENCE DES ANTICORPS SALINS.
Comparaison entre la série de Murray et la nôtre.

	Pourcentage avec anticorps salins	
	Série de Murray	Notre série
<u>Enfants 1er nés</u> - nés vivants	23 %	40 %
- mort -nés	20 %	75 %
<u>Enfants Nième atteints</u> -nés -vivants	15 %	23 %
-mort-nés	21 %	33 %

- Tableau IX - POURCENTAGE DES ENFANTS TRAITES EN FONCTION DE LA
PRESENCE DES ANTICORPS SALINS.
Comparaison entre la série de Murray et la nôtre :

	Pourcentage des enfants traités	
	Série de Murray	Notre Série
<u>Enfants 1er atteints :</u>		
AC en CI seulement	50 %	52 %
AC en CI et en SS	63 %	78 %
<u>Enfants Nième atteints :</u>		
AC en CI seulement	66 %	62 %
AC en CI et en SS	81 %	85 %

Pour trouver une explication à cette constatation qu'il surprenait, MURRAY a étudié successivement :

- les groupes des enfants dans le système ABO
- la compatibilité entre mère et enfant,
- les génotypes Rh des enfants,
- les groupes ABO des mères.

Il n'a trouvé aucune corrélation dans ces domaines.

c) - Finalement, il a étudié les titres en Coombs indirect par rapport à la présence des anticorps salins.

Il constate en examinant le pourcentage d'enfants traités parmi les enfants nés vivants premiers atteints que :

- lorsque le Coombs indirect est à $\geq 1/64$ le taux des enfants traités est haut et n'est pas affecté par la présence d'anticorps salins,
- mais quand il est bas $\leq 1/32$ il y a une augmentation significative de la sévérité de la maladie hémolytique de l'enfant lorsqu'il y a présence d'anticorps salins.

Il est probable, dit-il que la présence d'anticorps salins peut expliquer un nombre d'atteintes sévères de l'enfant, alors que le taux en Coombs indirect est faible.

Il ne parle pas des atteintes ultérieures.

Nous avons repris nos observations comme MURRAY (Tableau X).

- Tableau X - TITRE EN COOMBS INDIRECT ET PRESENCE D'ANTICORPS
SALINS - POURCENTAGE D'ENFANTS AYANT DU ETRE TRAITES
Premiers atteints -

Titres en CI	Anticorps en C. I. seulement			Anticorps en C. I. et en SS		
	Traités	non traités	% de Ttés	Traités	non traités	% de Ttés
1 - 8	3	6	33%	-	1	0%
16 - 32	7	7	50%	1	3	25%
64 - 128	8	3	72,72%	9	1	90%
256-512	-	-	-	8	-	100%
	18	16	52,94%	18	5	78,20%
1 - 32	10	13	43,60%	1	4	20 %
64 - 512	8	3	72,72%	17	1	94,44%

- Tableau XI - TITRE EN COOMBS INDIRECT ET PRESENCE D'ANTICORPS
SALINS - POURCENTAGE D'ENFANTS AYANT DU ETRE TRAI-
TES Nièmes atteints.

	Anticorps en C. I. seulement			Anticorps en C. I. et en SS		
	Traités	non traités	% de Ttés	Traités	non traités	% en Ttés
1 - 8	1	8	11,11%	-	-	
16-32	7	5	58,33%	2	-	100%
64 - 128	21	6	77,77%	5	1	83,33%
256-512	14	7	66,66%	11	2	84,61%
	43	26	62,31%	18	3	85,71%
1 - 32	8	13	38,09%	2	-	100%
64 -512	35	13	72,91%	16	3	84,21%

Or, nous ne retrouvons pas les mêmes résultats que MURRAY puisque, parmi les premiers atteints pour un C. I. ≤ 32 20 % (1/5) des enfants sont traités quand la réaction en sérum physiologique est positive, contre 43 % (10/23) quand cette réaction est restée négative.

Et que, lorsque le C. I. est ≥ 64 , on trouve davantage d'enfants traités quand les anticorps salins sont présents : 94 % (17/18) contre 72 % (8/11) quand le C. I. est positif.

Par contre, en ce qui concerne les Nième atteints, (Tableau X) quelle que soit la valeur du C. I. il existe davantage d'enfants traités quand les anticorps salins sont détectés chez la mère.

2/2 enfants traités pour un C. I. ≤ 32 et 84 % (16/19) quand le C. I. est ≥ 64 contre 38 % (8/21) et 72 % (35/48) quand ces anticorps manquent.

Sur ce point donc, nos constatations divergent de celles de MURRAY, comme en témoigne le tableau XII.

- Tableau XII - POURCENTAGE DES ENFANTS TRAITES - TITRE EN C. I. ET PRESENCE D'ANTICORPS SALINS.

Comparaison entre la série de MURRAY et la nôtre

	POURCENTAGE DES ENFANTS TRAITES			
	Série de MURRAY		Notre Série	
	AC en CI seulement	AC en CI et SS	AC en CI seulement	AC en CI et en SS
<u>Enfants 1er atteints</u>				
C. I. = 1 - 32	44%	61%	43%	20%
C. I. = 64 - 512	70%	73%	72%	94%

d) - Relation entre le taux en Coombs indirect et ant.corps salins:

Il nous a paru nécessaire de pousser plus loin notre étude et de voir quels sont les taux correspondants du C. I. selon que les anticorps

salins sont détectés ou non et que les enfants sont traités ou non. Ceci afin de juger s'il y a relation ou indépendance entre taux élevé en C. I. et présence d'anticorps salins.

Dans cette intention nous avons établi la moyenne théorique des taux en Coombs indirect pour chaque groupe exposé dans le tableau VI.

- Tableau XIII - MOYENNE THEORIQUE DU TAUX EN COOMBS INDIRECT DES ENFANTS TRAITES ET NON TRAITES EN FONCTION DE LA PRESENCE D'ANTICORPS SALINS OU NON.

	MOYENNES THEORIQUE DU COOMBS INDIRECT	
	Chez les enfants traités	Chez les enfants non traités
<u>Enfants 1er atteints</u>		
AC en CI seulement	1/57	1/28
AC en CI et en SS	1/204	1/27
<u>Enfants Nième atteints</u>		
AC en CI seulement	1/159	1/166
AC en CI et en SS	1/286	1/192

Nous constatons que dans l'ensemble la présence d'anticorps salins va de pair avec une moyenne théorique nettement plus élevée du Coombs Indirect dans le cas des enfants dont l'atteinte a nécessité un traitement.

Il y a donc une relation entre les taux élevés d'anticorps incomplets et la présence d'anticorps salins, il devient alors difficile d'incriminer la présence d'anticorps salins dans la plus grande gravité de l'atteinte de l'enfant, car le haut titre des anticorps incomplets pourrait à lui seul, en être la cause.

La liaison entre Coombs indirect élevé et présence d'anticorps salins est extrêmement nette dans nos observations comme en témoigne le tableau XIV.

- Tableau XIV - PRESENCE D'ANTICORPS SALINS EN FONCTION DU TAUX DU COOMBS INDIRECT.

	Titre en CI	AC en CI seulement	AC en CI et en SS	% avec AC salins
<u>Enfants 1er atteints</u>	1 - 8	9	1	10%
	16 - 32	14	4	22%
	64 - 128	11	10	47%
	256-512	0	8	100%
<u>Enfants Nième atteints</u>	1 - 8	9	0	0%
	16 - 32	12	2	14%
	64 - 128	27	6	18%
	256-512	23	13	36%

Nous n'oserons donc pas conclure, comme MURRAY, que la présence d'anticorps salins explique peut être des cas sévères de maladie hémolytique de l'enfant alors que le taux d'anticorps en Coombs indirect est bas.....

Cette étude mérite d'être reprise sur une plus grande échelle car si le travail de MURRAY comporte de nombreux cas, il est en fait le résultat de deux études :

- une étude rétrospective ayant porté sur un grand nombre de cas (2235) mais étalés sur une longue période (1952-1961) au cours de laquelle les techniques de dosages des anticorps ont varié.

- et une étude prospective portant sur 203 cas : 142 avec anticorps seulement en Coombs indirect, et 61 avec anticorps en Coombs indirect et en solution saline.

CONCLUSIONS

1 - Nous avons étudié le taux des anticorps anti-Rh titrés par la méthode de Coombs lors de 154 grossesses surveillées à la Clinique Baudelocque du 10 janvier 1965 au 31 juillet 1966.

Nous avons constaté que ces taux ne sont pas sans valeur pour préjuger de l'atteinte foetale lorsqu'il s'agit d'une première grossesse avec immunisation. En effet : lorsque le taux reste $\leq 1/32$, il n'y a pas de danger de mort in utero.

Lorsque le taux est $> 1/32$ l'enfant est surement atteint, et il sera plus atteint si les anticorps sont apparus précocement que s'ils sont apparus tardivement, mais le degré de la gravité de l'atteinte foetale ne pourra être évalué avec précision que par l'étude du liquide amniotique.

Lorsqu'il s'agit d'une grossesse ultérieure, si le père est hétérozygote, il est impossible de prévoir si l'enfant est Rh positif ou Rh négatif.

Si l'enfant est Rh positif, la corrélation entre le taux des anticorps et l'atteinte de l'enfant existe statistiquement mais n'est pas suffisamment nette pour permettre d'établir un seuil dangereux applicable en pratique médicale.

Il vaut mieux se baser sur le degré d'atteinte de l'enfant précédent et recourir à la ponction amniotique pour des taux d'anticorps beaucoup plus faibles que dans le cas précédent.

Mais, bien entendu, ces chiffres n'ont de valeur que pour les dosages faits au laboratoire du C. D. T. S. de Baudelocque.

De nombreux auteurs français et étrangers ont établi aussi, en liaison avec un même laboratoire, un seuil critique au-dessous duquel ils considèrent que l'enfant n'est pas en danger. Les chiffres sont variables selon les auteurs et tous insistent sur les écarts constatés d'un laboratoire à un autre.

Aussi ne saurait-on trop préconiser la standardisation de la méthode de Coombs, ce qui serait relativement facile puisque les résultats obtenus par cette méthode ne sont modifiés que par des détails de technique et non par les antiglobulines utilisées.

2 - Nous avons aussi, sur ce même matériel, étudié les relations entre anticorps décelés en Coombs et présence d'anticorps salins d'une part, et la gravité de l'atteinte de l'enfant d'autre part.

Nous avons eu la surprise de constater que la présence d'anticorps salins coïncidait fréquemment avec des atteintes sévères de l'enfant; ce qui était contraire à notre hypothèse de travail; nous pensions en effet que, les anticorps salins ne traversant pas la barrière placentaire, l'enfant devrait (à titre égal en Coombs) être moins atteint s'il y avait des anticorps salins.

MURRAY ayant fait la même constatation, soulève l'hypothèse que la présence d'anticorps complets explique certains cas exceptionnels où l'enfant est très atteint alors que le titre de Coombs est bas, ce que nous ne retrouvons pas.

Mais nous notons une liaison entre le taux en Coombs et la présence d'anticorps salins.

Si bien qu'il est possible que la présence d'anticorps salins ne soit le témoignage d'une forme grave que parce qu'elle est liée à un haut titre d'anticorps incomplets.

Cette étude mérite d'être reprise sur une plus grande échelle afin d'essayer de comprendre le rôle de cette présence d'anticorps salins.

Vu, le Président de Thèse :

Pr LEPAGE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - APPERT C.

Considérations sur le premier enfant atteint de maladie hémolytique dans une fratrie,
Thèse Paris 1966

2 - BOREAU Th., APPERT C.

Génie évolutif familial de la maladie hémolytique par iso-immunisation anti-Rh,
Sem. Hôp. Paris 1966, 19, 1183-1193

3 - BOREAU Th., DAVID G., CREGUT R.

Problèmes biologiques posés par le traitement des incompatibilités sanguines foeto-maternelles,
Path. et Biol. 1965, 13, n°23-24, 1205-1223

4 - CRAWFORD J. W., CAMERON C., WALKER C. H. M.

The value of the maternal Rhesus antibody titre
Lancet 1966, I, 7445, 887-890

5 - FREDA V. J.

The Rh problem in obstetrics and a new concept if its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid,
Amer. J. Obst. and Gyn. 1965, 92, 3, 341-374

6 - FREDA V. J.

Management of Rhesus sensitized pregnancies and the special role of spectrophotometric scanning of amniotic fluid,
Transf. Stockholm 1964, Bibl. Haem. 1965, 23, 919-928

7 - GOLDSMITH K. L. G., MOURANT A. E., BANGHAM D. R.

The international standard for anti Rh O (anti-D) incomplete blood typing serum,
Bull. Org. Mond. Santé 1967, 36, 435-445

8 - JACOBS W. M.

Fetal survival rates in Rh immunized gravidas : correlation of antibody titers and past obstetric history.
Obst. and Gyn. 1962, 19, 806

9 - JOUVENCEAUX A. , MICHAUD D.

Problèmes posés par l'incompatibilité Rh foeto-maternelle
1961 Masson Ed. Paris.

10 - LEWIS S. , MAYER M.

La surveillance sérologique dans le dépistage de l'immunisation foeto-maternelle et la prophylaxie de l'érythroblastose foetale
Gyn. et Obst. 1963, 2, 267-280

11 - MOLD J. W. , IANNONE A. D. , WRONISKI A. W.

Factors in prenatal prognosis of hemolytic disease of the newborn due to Rh Immunisation.
Amer. J. Obst. and Gyn. 1966, 96, 6, 883-892

12 - MURRAY S.

Rhesus antibody type in haemolytic disease of the newborn
Vox Sang. 1967, 12, 81-99

13 - PIROFSKY B.

Erythroblastosis. A changing serologic problem
Amer. J. Obstr. and Gyn. 1965, 92, 5, 720-726

14 - QUEENAN J. T.

Modern management of the Rh problem. Hoeber medical division. Harper and Row Publischer, New York.
Significance of antibody titers p. 37

15 - RAVINA H.

La maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus chez le premier né.
Presse Med. 1966, 74, 49, 2574.

16 - ROBERTSON J. G.

Fallacies in the prediction of severity of hemolytic disease of the newborn in patients with Rhesus immunization.
Amer. J. Obstr. and Gyn. 1964, 89, 8, 1060-1068

17 - TOVEY G. H.

Advances in the management of Rhesus haemolytic disease.
Bristol. Medico Chir. J. 1966, July.

18 - TOVEY G. H., VALAES T.

Prévention of stillbirth in Rh haemolytic disease of the newborn.

Lancet 1959, 2, 521

19 - WALKER W.

Antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn.

Brit. Med. J. 1962, 3, 1152-1156

20 - ZEITLIN R. A.

Premature induction, its advisability and limitations as a means of preventing intra-uterine death due to haemolytic disease of the newborn.

Transf. Stockholm 1964, Bibl. Haem. 1965, 23, 933-936

21 - ZEITLIN R. A., BOORMAN K. E.

The prognostic value of Coombs and partial absorption titrations in haemolytic disease of the newborn.

J. Obst. Gyn. of the Brit. Commonwealth 1963, 70, 5, 798-806.

22 - ZUELZER W. W., AL RASHID R., TERUYA J.

Relevance of parameters for pre and post natal therapy in hemolytic disease.

Amer. J. Obst. Gyn. 1965, 92, 7, 925-940



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62